

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 10 月 7 日 (07.10.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/085383 A1

- (51) 国際特許分類: C07C 255/23, 253/30, 253/34
(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/003904
(22) 国際出願日: 2004 年 3 月 23 日 (23.03.2004)
(25) 国際出願の言語: 日本語
(26) 国際公開の言語: 日本語
(30) 優先権データ:
特願2003-081335 2003 年 3 月 24 日 (24.03.2003) JP
特願2003-176706 2003 年 6 月 20 日 (20.06.2003) JP

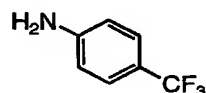
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418514 大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 4 番 7 号 Osaka (JP).

- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大森 浩喜 (OMORI, Hiroki) [JP/JP]; 〒5418514 大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 4 番 7 号 藤沢薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 窪田 有克 (KUBOTA, Ariyoshi) [JP/JP]; 〒5418514 大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 4 番 7 号 藤沢薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 川上 武司 (KAWAKAMI, Takeshi) [JP/JP]; 〒5418514 大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 4 番 7 号 藤沢薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 藤井 洋介 (FUJII, Yosuke) [JP/JP]; 〒5418514 大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 4 番 7 号 藤沢薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 松本 郁雄 (MATSUMOTO, Ikuo) [JP/JP]; 〒5418514 大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 4 番 7 号 藤沢薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 北山 理乙 (KITAYAMA, Masato) [JP/JP]; 〒5418514 大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 4 番 7 号 藤沢薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 五島 俊介 (GOTO, Shunsuke) [JP/JP]; 〒5418514 大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 4 番 7 号 藤沢薬品工業株式

[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCTION OF 2-CYANO-3-HYDROXY-N-(4-TRI-FLUOROMETHYLPHENYL)HEPT-2-EN-6-YNAMIDE AND PROCESS FOR PRODUCTION OF POLYMORPHS THEREOF

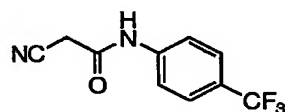
(54) 発明の名称: 2-シアノ-3-ヒドロキシー-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)ヘプター2-エン-6-インアミドの製造法およびその結晶多形の製造法



(II)



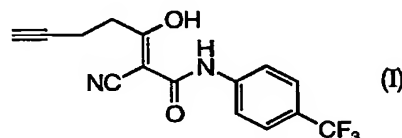
(III)



(IV)



(V)



(I)

(57) Abstract: Compound (I) is produced by reacting compound (II) with compound (III) or a reactive derivative thereof obtained by modification of the carboxyl group to form compound (IV) and reacting the compound (IV) with a mixed acid anhydride of compound (V). A-, B-, and C-form crystals of compound (I) can be each selectively produced by recrystallizing compound (I) under the conditions of controlled recrystallization temperature and/or controlled recrystallization (precipitation) time.

[続葉有]



会社内 Osaka (JP). 平林 敏 (HIRABAYASHI, Satoshi)
[JP/JP]; 〒5418514 大阪府大阪市中央区道修町3丁目
4番7号 藤沢薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 野河 信太郎 (NOGAWA, Shintaro); 〒5300047
大阪府大阪市北区西天満5丁目1-3 南森町パー
クビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,

SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

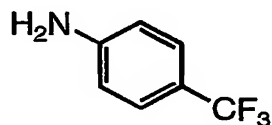
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が
可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

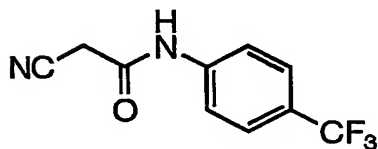
化合物(II)を、化合物(III)またはそのカルボキシ基における反応性誘導
体と反応させ、得られる化合物(IV)を、化合物(V)の混合酸無水物と反応させ
て化合物(I)を製造する。化合物(I)を再結晶する際に、再結晶の温度および/
または結晶析出時間を制御することにより化合物(I)のA形結晶、B形結晶およ
びC形結晶を選択的に製造する。



(II)



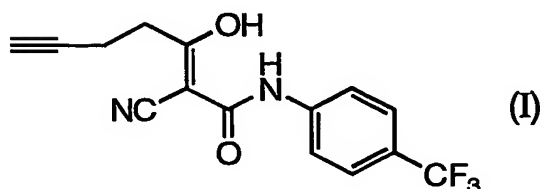
(III)



(IV)



(V)



(I)

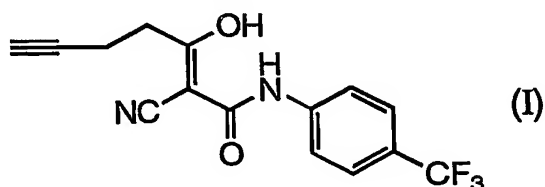
明 細 書

2-シアノ-3-ヒドロキシ-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)ヘプタ-2-エン-6-インアミドの製造法およびその結晶多形の製造法

5

技術分野

本発明は、式(I)：



- 10 で表わされる、免疫抑制活性を有する 2-シアノ-3-ヒドロキシ-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)ヘプタ-2-エン-6-インアミド(以下、「化合物(I)」という)の新規な製造方法、およびその結晶多形の製造方法に関する。

より具体的には、本発明は、免疫抑制活性を有する化合物(I)の新規な製造方法、化合物(I)のA形結晶、B形結晶およびC形結晶からなる結晶多形の選択的

- 15 製造方法に関する。

背景技術

化合物(I)は、リウマチ様関節炎ならびに免疫性または非免疫性の慢性炎症性疾患、例えば、移植片対宿主病、移植における反応、ブドウ膜炎など、ならびに

20 癌の治療において有用であり、その製造法は特開平5-310672号公報(特許文献1)に記載されている。

化合物(I)は、上記の特許文献1の製造例14に具体的に記載されているが、この化合物の結晶多形およびそれらの選択的製造方法は報告されていない。

発明の開示

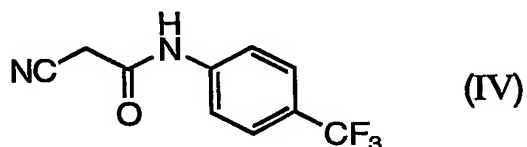
特許文献 1 に記載の化合物(I)の製造方法では、極めて引火性が高い n-ブチルリチウムが、原料化合物に対して 3 当量も用いられており、しかも反応温度を -78℃ にコントロールする必要があるなど、工業的な規模での製造に適していないという問題があった。

また、安全かつ有効な薬剤を製造するためには、薬剤の物理的特性の均一性が不可欠である。同じ化合物であっても結晶形が異なると、異なった物理的特性をもつ場合がある。結晶形の制御、すなわち単一の結晶形を安定的に作ることができなければ、得られた薬剤の品質はバッチごとに不規則に変化することになる。

したがって、均一の物理的特性を有する物質を製造すること、すなわち結晶形の制御は薬剤の品質管理にとって極めて重要な課題となる。

本発明は、上記の問題および課題を解決すべくなされたものであり、さらに化合物(I)に結晶多形が存在することを見出したことに基づいている。したがって、本発明は、工業的な規模での製造に適した化合物(I)の製造方法および該化合物(I)の結晶多形の選択的製造方法を提供するものである。

本発明者らは、上記のような問題のない、化合物(I)の製造方法を確立すべく鋭意研究した結果、式：



で表される化合物(I V)に、式：



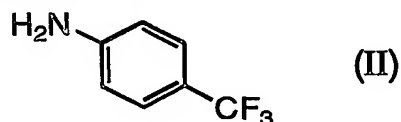
で表される化合物(V)の混合酸無水物を反応させることにより、上記のような問

題を解消できることを見出し、本発明を完成した。

さらに、本発明者らは、化合物(Ⅰ)の精製方法の研究過程で、化合物(Ⅰ)を再結晶する際の温度を制御することにより、化合物(Ⅰ)のA形結晶、B形結晶およびC形結晶が選択的に得られることを見出し、本発明を完成した。

5

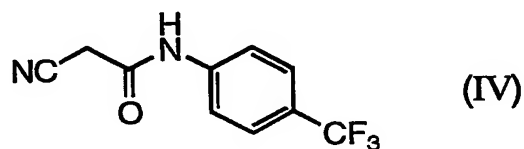
本発明によれば、式：



で表される化合物(Ⅲ)を、式：



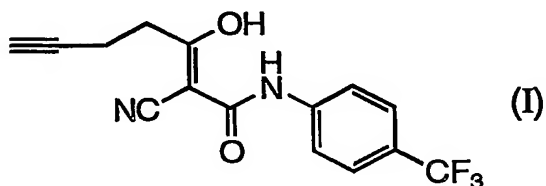
で表わされるカルボン酸(Ⅲ)またはそのカルボキシ基における反応性誘導体と反応させて、式：



15 で表される化合物(Ⅴ)を得、この化合物を、式：



で表される化合物(V)の混合酸無水物と反応させて、式(Ⅰ)：



20

で表される化合物(Ⅰ)を得ることからなる化合物(Ⅰ)の製造方法が提供される。

さらに、本発明によれば、化合物(I)を再結晶する際に、再結晶の温度を制御することにより、化合物(I)のA形結晶、B形結晶およびC形結晶をそれぞれ選択的に得ることからなる、化合物(I)のA形結晶、B形結晶およびC形結晶の選択的製造方法が提供される。

図面の簡単な説明

図1は、化合物(I)のA形結晶のIRスペクトルである。

図2は、化合物(I)のB形結晶のIRスペクトルである。

10 図3は、化合物(I)のC形結晶のIRスペクトルである。

図4は、化合物(I)のA形結晶のDSC吸熱試験による測定結果である。

図5は、化合物(I)のB形結晶のDSC吸熱試験による測定結果である。

図6は、化合物(I)のC形結晶のDSC吸熱試験による測定結果である。

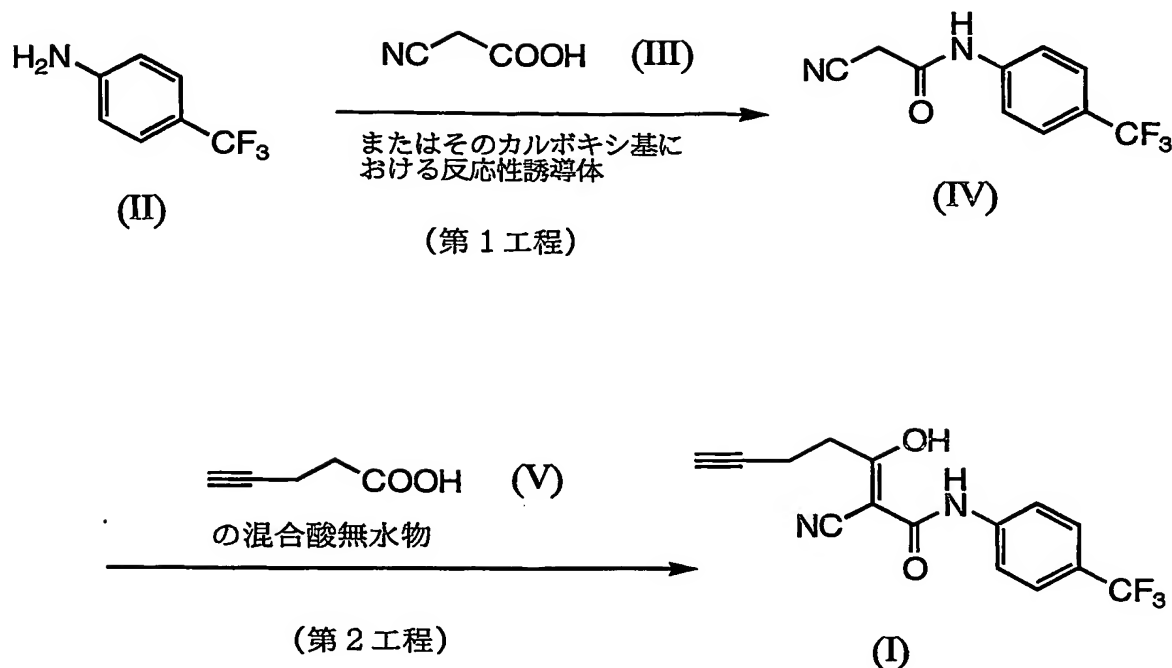
図7は、化合物(I)のA形結晶のX線回折図である。

15 図8は、化合物(I)のB形結晶のX線回折図である。

図9は、化合物(I)のC形結晶のX線回折図である。

発明を実施するための最良の形態

上記の製造方法を反応式で示すと、次のとおりである。



上記の製造方法を以下に説明する。

第 1 工程：

第 1 工程の反応は、化合物 (I I I) に化合物 (I I I) またはそのカルボキシ基における反応性誘導体を反応させることにより行なわれる。

化合物 (I I I) のカルボキシ基における反応性誘導体としては、酸ハライド、酸アジド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステルなどが挙げられる。

そのような反応性誘導体の具体的な例としては、酸ハライド；酸アジド；対称型酸無水物；置換されたリン酸(例えば、ジアルキルリン酸、フェニルリン酸、ジフェニルリン酸、ジベンジルリン酸もしくはハロゲン化リン酸)、ジアルキル亜リン酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、スルホン酸(例えばメタンスルホン酸)、脂肪族カルボン酸(例えば、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバル酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、2-エチル酪酸またはトリクロロ酢酸)または芳香族カルボン酸(例えば、安息香酸)のような酸との非対称型酸無水物；クロロ炭酸(低級)アルキルまたはクロロ炭酸シクロアルキルなどから調製される混合酸無

水物；イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールもしくはテトラゾールとの活性アミド；活性エステル(例えば、シアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチル($(\text{CH}_3)_2\text{N}^+=\text{CH}-$)エステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、p-クレジルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステル、ピペリジルエステルもしくは8-キノリルチオエステル)；またはN-ヒドロキシ化合物(例えば、N,N-ジメチルヒドロキシルアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミドもしくは1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール)とのエステルなどが挙げられる。

上記の反応性誘導体は、いずれも常法により得ることができる。

15

第1工程の反応は、通常、冷却下～加温下に溶媒中で行われる。

この反応で用いられる溶媒としては、酢酸エチルなどのエステル類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルおよびジオキサンなどのエーテル類、アセトン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミドおよびピリジンなどの非プロトン性極性溶媒、1,2-ジクロロエタン、クロロホルムおよびクロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素類、ヘキサン、ベンゼンおよびトルエンなどの飽和もしくは不飽和炭化水素類など、またはこれらの溶媒の混液が挙げられる。

この第1工程の反応において、化合物(III)を遊離酸の形態で用いるときは、例えばN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド、N,N'-ジエチルカルボジイミド、N,N'-ジイ

ソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N,N'-カルボニルビス-(2-メチルイミダゾール)、ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン、ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン、エトキシアセチレン、1-アルコキシ-1-クロロエチレン、トリアルキルホスファイト、エチルポリホスフェート、イソプロピルポリホスフェート、オキシ塩化リン(ホスホリルクロライド)、三塩化リン、ジフェニルホスホリルアジド、塩化チオニル、塩化オキサリル、低級アルキルハロホルメート(例えば、エチルクロロホルメート、イソプロピルクロロホルメートなど)、トリフェニルホスフィン、2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソオキサゾリウム塩、2-エチル-5-(
10 m-スルホフェニル)-イソオキサゾリウムヒドロキシド分子内塩、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、1-(p-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾールなどの通常の縮合剤の存在下、あるいはN,N-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、トリクロロメチルクロロホルメート、オキシ塩化
15 リンなどとの反応により得られるいわゆるフィルスマイヤー試薬の存在下に反応を行うのが好ましい。

また、化合物(III)を遊離酸の形態で用いるとき、この反応は無機酸、有機酸およびルイス酸のような酸の存在下に行なうこともできる。

20 無機酸としては、硫酸、塩酸などが挙げられ、有機酸としてはp-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、スルホサリチル酸などが挙げられ、ルイス酸としては塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、四塩化スズ、四塩化チタン、イットリウムトリフラート、スカンチウムトリフラートなどが挙げられるが、特に好ましいのはp-トル
25 エンスルホン酸である。

酸の存在下における反応は、通常、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ク

ロロベンゼンなどの水と混和しない非極性溶媒中、加熱下に、反応の進行とともに生成する水を反応系外に除きながら行うか、あるいはモレキュラーシーブのような脱水剤の存在下に反応を行うのが好ましい。

さらに、この反応は、炭酸水素アルカリ金属、炭酸アルカリ金属および水酸化アルカリ金属のような無機塩基またはトリ(低級)アルキルアミン、ピリジン、
5 N-(低級)アルキルモルホリン、N,N-ジ(低級)アルキルアミノピリジン、N,N-ジ(低級)アルキルアニリンおよびN,N-ジ(低級)アルキルベンジルアミンなどのような有機塩基の存在下に行ってもよい。

上記のようにして得られる化合物(IV)は、常法により単離、精製できるが、
10 特に単離、精製しないで次の第2工程の反応に用いてもよい。

第2工程：

第2工程の反応は、上記で得られる化合物(IV)に化合物(V)の混合酸無水物を溶媒中で反応させることにより行なわれる。

15 化合物(V)の混合酸無水物としてはクロロ炭酸(低級)アルキルまたはクロロ炭酸シクロアルキルとの混合酸無水物が好ましい。クロロ炭酸(低級)アルキルとしては、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸-n-プロピル、クロロ炭酸イソプロピル、クロロ炭酸-n-ブチル、クロロ炭酸-s-ブチル、クロロ炭酸-t-ブチル、クロロ炭酸イソアミルなどが挙げられ、クロロ炭酸シクロアルキル
20 としては、クロロ炭酸シクロペンチル、クロロ炭酸シクロヘキシルなどが挙げられる。また、これらのクロロ化物が臭化物、フッ化物、ヨウ化物に代わったものも用いられ得る。

化合物(V)の混合酸無水物の調製は、通常、無機塩基または有機塩基の存在下に、有機溶媒中、冷却下～加温下で行われる。無機塩基、有機塩基および有機溶
25 媒としては、前記の第1工程で例示されたものが挙げられる。

このようにして得られる化合物(V)の混合酸無水物は、常法により単離、精製

できるが、単離、精製せずにそのまま化合物(I V)との反応に用いることもできる。

第 2 工程の反応は、前記の第 1 工程と同様に、通常、冷却下～加温下に溶媒中で行われる。

- 5 このようにして得られる化合物(I)は、常法により単離、精製できるが、再結晶により精製するのが好ましい。

再結晶溶媒としては、メタノール、エタノール、*n*-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、*n*-ブチルアルコール、*t*-ブチルアルコールなどのアルコール類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピルなどのエステル類、アセトニトリルなどのニトリル類、
10 テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類ならびに水と混和し得る上記の溶媒と貧溶媒としての水との混合溶媒、および上記の溶媒と貧溶媒としての
n-ペンタン、シクロペンタン、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン、*n*-ヘプタンまたはシクロヘプタンなどの脂肪族炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレンな
15 どの芳香族炭化水素類またはジイソプロピルエーテルとの混合溶媒などが挙げられる。

- また、本発明によれば、以下に説明するように、化合物(I)を再結晶する際に、再結晶の温度および/または結晶析出時間を制御することにより、化合物(I)
20 の A 形結晶、B 形結晶および C 形結晶をそれぞれ選択的に得ることができる。

すなわち、化合物(I)の結晶を溶媒に溶解し、この溶液を攪拌下に約 55℃～95℃に保持し、必要に応じて貧溶媒を添加したのち、析出する結晶をろ取することにより、図 1 の IR (K B r) スペクトル、図 4 の D S C 吸熱曲線および図 7 の X 線回折図を示し、X 線回折の 2 θ において約 6.7、約 13.4、約 21.5
25 ° に特徴的なピークを有することを特徴とする、化合物(I)の A 形結晶を得ることができる。

また、化合物(I)の結晶を溶媒に溶解し、この溶液を攪拌下に約20℃～約45℃、好ましくは約30℃～約40℃で保持し、必要に応じて貧溶媒を添加したのち、析出する結晶をろ取することにより、図2のIR(KBr)スペクトル、図5のDSC吸熱曲線および図8のX線回折図を示し、X線回折の2θにおいて約6.2、約12.5、約20.8°に特徴的なピークを有することを特徴とする、化合物(I)のB形結晶を得ることができる。

さらに、化合物(I)を溶媒に溶解し、この溶液を攪拌下に約0℃から約15℃で保持し、必要に応じて貧溶媒を添加したのち、析出する結晶をろ取することにより、図3のIR(KBr)スペクトル、図6のDSC吸熱曲線および図9のX線回折図を示し、X線回折の2θにおいて約6.2、約12.4、約20.2°に特徴的なピークを有することを特徴とする、化合物(I)のC形結晶を得ることができる。

なお、上記の方法において貧溶媒が添加されるのは、結晶が析出しにくいときまたは結晶化を促進させる必要がある場合である。

しかしながら、本発明の結晶多形の選択的製造方法では、結晶化の温度制御が重要であるので、通常の再結晶よりも、むしろ、化合物(I)を溶媒に溶解し、上記のいずれかの温度に保持しつつ、貧溶媒を加え、目的とする結晶形を選択的に得るのが好ましい。

上記のA形結晶、B形結晶またはC形結晶の製造で用いられる溶媒としては、前記の化合物(I)の再結晶溶媒として挙げられた溶媒を用いることができるが、収率などの点から溶媒としてメタノール、イソプロピルアルコールのようなアルコール類またはアセトンおよびこれらの溶媒と貧溶媒として水との組合せまたは溶媒として酢酸エチルと貧溶媒としてn-ヘプタンとの組合せが特に好ましい。

上記のA形結晶は、約55～約95℃の温度範囲で結晶化を行うことによって製造される。

より具体的には、化合物(I)の粗結晶からA形結晶を得るために、例えば再結

晶溶媒としてメタノールを用いる場合は、化合物(I)に対して0.8～80倍量(w/w)のメタノールと、貧溶媒としての水をメタノールに対して0.5～50倍量(v/v)用いることができる。

再結晶溶媒としてアセトンを用いる場合は、化合物(I)に対して0.6～40
5 倍量(w/w)のアセトンを用い、貧溶媒としての水をアセトンに対して0.7～10倍量(v/v)用いることができる。

再結晶溶媒として酢酸エチルを用いる場合は、化合物(I)に対して2.5～10倍量(w/w)の酢酸エチルと、貧溶媒としてのn-ヘプタンを酢酸エチルに対して2～50倍量(v/v)用いることができる。

10 次に、上記のB形結晶は、約20～約45℃、好ましくは約30～約40℃の温度範囲で結晶化することによって製造できる。

より具体的には、化合物(I)の粗結晶からB形結晶を得るために、例えば再結晶溶媒としてメタノールを用いる場合は、化合物(I)に対して40～160倍量(w/w)のメタノールと、貧溶媒としての水をメタノールに対して0.2～10倍
15 量(v/v)用いることができる。

再結晶溶媒としてアセトンを用いる場合は、化合物(I)に対して3.5～60倍量(w/w)のアセトンを用い、貧溶媒としての水をアセトンに対して0.2～5倍量(v/v)用いることができる。

再結晶溶媒として酢酸エチルを用いる場合は、化合物(I)に対して4.5～1
20 8倍量(w/w)の酢酸エチルと、貧溶媒としてのn-ヘプタンを酢酸エチルに対して3～20倍量(v/v)用いることができる。

さらに、上記のC形結晶は、約0～約15℃の温度範囲で結晶化を行うことによって製造することができる。

より具体的には、化合物(I)の粗結晶からC形結晶を得るために、例えば再結
25 晶溶媒としてメタノールを用いる場合は、化合物(I)に対して80～400倍量(w/w)のメタノールと、貧溶媒としての水をメタノールに対して0.1～5倍量

(v/v)用いることができる。

再結晶溶媒としてアセトンを用いる場合は、化合物(I)に対して7～80倍量(w/w)のアセトンを用い、貧溶媒としての水をアセトンに対して0.1～5倍量(v/v)用いることができる。

- 5 再結晶溶媒として酢酸エチルを用いる場合は、化合物(I)に対して10～45倍量(w/w)の酢酸エチルと、貧溶媒としてのn-ヘプタンを酢酸エチルに対して0.1～5倍量(v/v)用いることができる。

また、上記のようにして得られる化合物(I)のA形結晶、B形結晶またはC形結晶を溶媒中に懸濁し、加熱下に攪拌する際に、加熱温度を制御することより、

- 10 化合物(I)のA形結晶、B形結晶およびC形結晶をそれぞれ他の結晶形に選択的に変換することもできる。

すなわち、化合物(I)のB形結晶もしくはC形結晶またはそれらの混合物を溶媒に懸濁し、この懸濁液を攪拌下に約55℃～95℃に保持したのち、懸濁液から結晶をろ取することにより、化合物(I)のA形結晶を得ることもできる。

- 15 また、化合物(I)のA形結晶を溶媒に懸濁し、この懸濁液を攪拌下に約20℃～45℃に保持したのち、懸濁液から結晶をろ取することにより、化合物(I)のB形結晶を得ることもできる。

- 20 上記の結晶多形間の相互変換で用いられる溶媒としては、前記の化合物(I)の再結晶溶媒として挙げられた溶媒を用いることができるが、収率などの点から溶媒としてメタノール、イソプロピルアルコールのようなアルコール類またはアセトンおよびこれらの溶媒と貧溶媒としての水との組合せ、または溶媒としての酢酸エチルと貧溶媒としてのn-ヘプタンとの組合せが特に好ましい。

なお、上記の結晶多形間の相互変換に必要な所定の温度での攪拌時間は、特に限定されないが、通常、約5時間～約72時間程度で十分である。

- 25 より具体的には、例えば化合物(I)のB形結晶もしくはC形結晶またはそれらの混合物からA形結晶に変換するためには、例えばメタノールまたは酢酸エチル

を用いることができる。すなわち、溶媒としてメタノールを用いる場合は、化合物(I)のB形結晶もしくはC形結晶またはそれらの混合物に対して8～80倍量(w/w)のメタノールを用い、貧溶媒としての水をメタノールに対して0.5～50倍量(v/v)用いることができる。

- 5 また、酢酸エチルを用いる場合には、化合物(I)のB形結晶もしくはC形結晶またはそれらの混合物に対して2.5～10倍量(w/w)の酢酸エチルを用い、貧溶媒としてのn-ヘプタンを酢酸エチルに対して2～50倍量(v/v)用いることができる。

- 10 次に、例えば化合物(I)のA形結晶からB形結晶を得るためには、例えばメタノールまたは酢酸エチルを用いることができる。すなわち、溶媒としてメタノールを用いる場合、化合物(I)のA形結晶に対して40～160倍量(w/w)のメタノールと、貧溶媒としての水をメタノールに対して0.2～10倍量(v/v)用いることができる。

- 15 また、酢酸エチルを用いる場合には、化合物(I)のA形結晶に対して4.5～18倍量(w/w)の酢酸エチルと、貧溶媒としてのn-ヘプタンを酢酸エチルに対して3～20倍量(v/v)用いることができる。

なお、本明細書中の温度に関して用いられている用語「約」は、示された温度の±2℃を意味する。

- 20 また、本明細書中で用いられる用語「(低級)アルキル」は、(C₁～C₅)アルキルを意味する。

化合物(I)の各結晶形の安定性を、DSC吸熱試験による測定結果に基づいて検討したところ、これら結晶多形の安定性は、B形結晶>C形結晶>A形結晶の順に安定であることが判明した。

- 25 以下の実施例は本発明をより詳細に説明するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

実施例

実施例 1

4-トリフルオロメチルシアノアセトアニリド(化合物(IV))の製造

窒素雰囲気下、室温で攪拌下に、シアノ酢酸 63.4 kg をテトラヒドロフラン 700 L に溶解した。この溶液を 0～10℃に冷却した後、同温度で攪拌下に
5 N-メチルモルホリンを約 1 時間に亘り滴下し、次いで 4-トリフルオロメチルアニリン 100.0 kg を滴下した。この反応混合物に、同温度で攪拌下にクロロ炭酸イソプロピル 91.3 kg を 1 時間に亘り滴下した後、さらに 1～2 時間攪拌を継続した。

反応終了後、反応混合物に水 200 L を加え、攪拌後静置して分液した。有機
10 層(上層)を 16.7%食塩水で洗浄後、イソプロピルアルコール 400 L を加え、液量が 400 L になるまで減圧濃縮した。この濃縮液に、イソプロピルアルコール 400 L を加えて、液量が 400 L になるまで再度減圧濃縮した。

この濃縮液に、20～30℃で攪拌下に、イソプロピルアルコール 100 L を加え、次いで水 500 L を約 1 時間に亘り滴下し、同温度でさらに 1 時間攪拌を
15 継続した。この混合物を、攪拌下に 0～10℃に冷却し、同温度で 1 時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、乾燥して、標記の化合物(IV) 134.5 kg を収率 95.0%で得た。

実施例 2

化合物(IV)から 2-シアノ-3-ヒドロキシ-N-(4-トリフルオロメチルフェニ
20 ル)ヘプタ-2-エン-6-インアミド(化合物(I))の製造

窒素雰囲気下、室温で攪拌下に、4-ペンチン酸 61.9 kg をアセトン 420 L に溶解した。この溶液を 10～15℃に冷却し、攪拌下に炭酸カリウム 174.4 kg を加えた。この混合物を 40～45℃に加熱し、同温度で攪拌下に、さらに実施例 1 で得られた化合物(IV) 120 kg のアセトン(540 L)溶液を加
25 え、次いでクロロ炭酸イソプロピル 64.5 kg を約 1 時間に亘り滴下し、滴下終了後、同温度でさらに 30 分間攪拌した。

この反応液に、10～45℃で攪拌下に水840Lに加え、次いで17.5%塩酸溶液(水90Lと濃塩酸90Lとの混液)を20～35℃で30分間に亘り滴下した。析出物が溶解した後、同温度でさらに30分間攪拌した。

次いで、この溶液に、同温度で攪拌下に、17.5%塩酸溶液(水45Lと濃塩酸45Lとの混液)を1時間に亘り滴下し、35～45℃に加熱し、同温度で約1時間攪拌を維持した。この混合物を20～30℃まで冷却し、同温度で約2時間維持した。この混合物に、さらに17.5%塩酸溶液(水45Lと濃塩酸45Lとの混液)を20～35℃で1時間に亘り滴下し、35～45℃に加熱し、同温度で約1時間攪拌し、さらに20～30℃で約2時間維持した。析出した結晶をろ取し、標記の化合物(I)136.2kgを収率84.0%で得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta$: 2.07(t, $J=2.7\text{Hz}$, 1H)、2.64(dt, $J=2.7$ および 7.0Hz , 2H)、2.88(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H)、7.65(s, 4H)、7.77(br.s, 1H)、15.59(br.s, 1H)。

IR(ATR法)(cm^{-1}): 3311、2217、1627、1626、1589、1554、1415、1321、1263、1243、1160、1113、1072、841、658。

実施例3

化合物(IV)から2-シアノ-3-ヒドロキシ-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)ヘプタ-2-エン-6-インアミド(化合物(I))の製造

窒素雰囲気下、25～30℃で攪拌下に、実施例1で得られた化合物(IV)87.0kgおよび4-ペンチン酸56.1kgを、テトラヒドロフラン618.7kgに溶解した。この溶液に、同温度で攪拌下に、粉碎した炭酸カリウム158.1kgを加えた。この混合物に、35～50℃で攪拌下に、クロロ炭酸イソプロピル93.5kgおよびテトラヒドロフラン77.3kgの混液を、2時間に亘り滴下した。滴下終了後、反応混合物を同温度でさらに2時間攪拌した。反応終了

後、反応混合物にトルエン 677.3 kg を加え、10～15℃に冷却した。

この反応混合物に、塩酸 207.1 kg および水 783 L の混液を、反応混合物の温度を 25℃以下に維持しながら攪拌下に滴下した。滴下終了後さらに 5 分間攪拌し、攪拌を停止して静置した。2 層に分離した後、分液し、上層に 16.7
5 %食塩水 435 L を加え、室温で 5 分間攪拌し、攪拌を停止して静置した。2 層に分離した後、分液し、上層を減圧濃縮し、435 L の濃縮物を得た。この濃縮物にトルエン 376.3 kg を加え、再度減圧濃縮して 435 L の濃縮物を得た。この濃縮物に、液温を 40℃以下に保ちながらトルエン 376.3 kg を加え、次いで 20～30℃で 1 時間攪拌し、さらに 0～10℃で 1 時間攪拌して、同
10 温度で 2 時間静置した。析出した結晶をろ取し、トルエン 150.5 kg、50 %イソプロピルアルコール水溶液 174 L および水 174 L で順次洗浄し、真空中 40℃で乾燥した。標記の化合物(I)の粗結晶 98.7 kg を得た。収率 84.0 %。

本化合物の¹H NMR スペクトルおよび IR スペクトルを測定したところ、実施
15 例 2 で得られた化合物のそれらと完全に一致した。

実施例 4

2-シアノ-3-ヒドロキシ-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)ヘプタ-2-エン-6-インアミド(化合物(I))の製造

窒素雰囲気下、室温で攪拌下に、シアン酢酸 33.3 kg をアセトン 420 L
20 に溶解した。この溶液に、0～10℃で攪拌下に、N-メチルモルホリン 39.6 kg を約 1 時間に亘り滴下し、次いで 4-トリフルオロメチルアニリン 60.0 kg を滴下した。さらにこの溶液に、同温度で攪拌下にクロロ炭酸イソプロピル 52.5 kg を 1 時間に亘り滴下した後、同温度で 1～2 時間攪拌して化合物(IV)を含む反応生成物を得た。

25 窒素雰囲気下、25～30℃で攪拌下に、4-ペンチン酸 43.8 kg をアセトン 780 L に溶解した。この溶液に、同温度で攪拌下に、粉碎した炭酸カリウ

ム 2 2 1 . 3 k g、上記で得られた化合物(I V)を含む生成物およびクロロ炭酸
イソプロピル 6 8 . 5 k g を加えた後、温度を 4 0 ° C ~ 5 5 ° C に保持して 1 ~ 2
時間攪拌した。

反応終了後、反応混合物に水 1 2 0 0 L を攪拌下に加え、2 0 ~ 3 5 ° C に冷却
5 した。この反応混合物に、塩酸 2 1 4 . 2 k g および水 1 8 0 L の混液を、反応
混合物の温度を 2 0 ~ 3 0 ° C に維持しながら攪拌下に滴下した。滴下終了後、こ
の反応混合物に、さらに塩酸 1 0 7 . 1 k g および水 9 0 L の混液を 2 0 ~ 3 5
° C に維持しながら、攪拌下に滴下した。次いで反応混合物の温度を 3 5 ~ 4 5 ° C
に維持しながら 1 時間攪拌した後、2 0 ~ 3 0 ° C でさらに 1 時間攪拌した。析出
10 した結晶をろ取し、7 0 % アセトン水溶液 1 8 0 L および 3 0 % アセトン水溶液
3 0 0 L で順次洗浄した。化合物(I)のウェット粗結晶 1 2 6 k g を得た。

このウェット結晶の一部を乾燥して、¹H NMR スペクトルおよび I R スペクトル
を測定したところ、実施例 2 で得られた化合物(I)のそれらと完全に一致した
。

15 実施例 5

化合物(I)の A 形結晶の製造

5 - 1

実施例 2 で得られた化合物(I)の粗結晶 5 g をアセトン 5 0 m L に溶解した。
この溶液を攪拌下に 5 5 ° C に加熱し、同温度で水 5 0 m L を約 1 時間に亘り滴下
20 した。滴下終了後、この混合物を同温度で更に 1 時間攪拌し、析出した結晶をろ
取し、4 0 ° C で真空乾燥して、化合物(I)の A 形結晶 4 . 3 5 g を収率 8 7 . 0 %
で得た。

この A 形結晶は、D S C 吸熱試験において 1 7 5 ° C で吸熱反応を示し、さらに
X 線回折の 2 θ において 6 . 7、1 3 . 4、2 1 . 5 ° に特徴的なピークを示した
25 。本結晶の I R (K B r) スペクトル、D S C 吸熱曲線および X 線回折図をそれぞ
れ図 1、図 4 および図 7 に示す。

$\text{IR}_{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$; 3310, 2220, 1634, 1592, 1556, 1417, 1329, 1159, 1118, 1071, 958, 844, 658, 648。

5-2

- 5 実施例2で得られた化合物(I)の粗結晶5 gをアセトン50 mLに溶解した。この溶液を攪拌下に57℃に加熱還流した。次いで、同温度で水50 mLを約1時間に亘り滴下しながら、60℃まで加熱した。滴下終了後、この混合物を同温度で更に1時間攪拌し、析出した結晶をろ取し、40℃で真空乾燥して、化合物(I)のA形結晶4.12 gを収率82.4%で得た。

- 10 この結晶のIR(KBr)スペクトル、DSC吸熱曲線およびX線回折図は、上記の実施例5-1で得られた化合物(I)のA形結晶のそれらと完全に一致した。

5-3

- 15 実施例2で得られた化合物(I)の粗結晶5 gをアセトン50 mLに溶解した。この溶液を攪拌下に57℃に加熱還流した。次いで、同温度で水50 mLを約1時間に亘り滴下しながら、65℃まで加熱した。滴下終了後、この混合物を同温度で更に1時間攪拌し、析出した結晶をろ取し、40℃で真空乾燥して、化合物(I)のA形結晶3.99 gを収率79.8%で得た。

この結晶のIR(KBr)スペクトル、DSC吸熱曲線およびX線回折図は、上記の実施例5-1で得られた化合物(I)のA形結晶のそれらと完全に一致した。

20 5-4

実施例2で得られた化合物(I)の粗結晶16 gをシクロヘキサン320 mLに懸濁し、この懸濁液を攪拌下に75℃～沸点の間の温度で2時間加熱攪拌した。結晶をろ取し、シクロヘキサン32 mLで洗浄し、減圧乾燥して、化合物(I)のA形結晶15.2 gを収率95.0%で得た。

- 25 この結晶のIR(KBr)スペクトル、DSC吸熱曲線およびX線回折図は、実施例5-1で得られた化合物(I)のA形結晶のそれらと完全に一致した。

5 - 5

実施例 2 で得られた化合物(I)の粗結晶 3 g を酢酸エチル 20 mL に 40 °C で加熱下に溶解した。この溶液を攪拌下に 60 °C に加熱し、次いで、同温度で n - ヘプタン 200 mL を約 1 時間に亘り滴下した。滴下終了後、この混合物を同温度で更に 1 時間攪拌し、析出した結晶をろ取し、40 °C で真空乾燥して、化合物(I)の A 形結晶 1.20 g を収率 40 % で得た。

この結晶の IR (KBr) スペクトル、DSC 吸熱曲線および X 線回折図は、上記の実施例 5 - 1 で得られた化合物(I)の A 形結晶のそれらと完全に一致した。

5 - 6

10 実施例 2 で得られた化合物(I)の粗結晶 5 g をメタノール 500 mL に溶解した。この溶液を攪拌下に 60 °C に加熱し、次いで、同温度で水 500 mL を約 1 時間に亘り滴下した。滴下終了後、この混合物を同温度で更に 1 時間攪拌し、析出した結晶をろ取し、40 °C で真空乾燥して、化合物(I)の A 形結晶 2.79 g を収率 55.8 % で得た。

15 この結晶の IR (KBr) スペクトル、DSC 吸熱曲線および X 線回折図は、上記の実施例 5 - 1 で得られた化合物(I)の A 形結晶のそれらと完全に一致した。

実施例 6

化合物(I)の B 形結晶の製造

6 - 1

20 実施例 2 で得られた化合物(I)の粗結晶 10.0 g をイソプロピルアルコール 300 mL に加え、78 °C に加熱して溶解した。この溶液を攪拌下に 25 °C まで冷却した後、同温度(22 ~ 25 °C)で 19 時間攪拌を継続した。析出した結晶を同温度でろ取し、イソプロピルアルコール 120 mL で洗浄し、減圧乾燥して、化合物(I)の B 形結晶 8.87 g を得た。収率 88.7 %。

25 この B 形結晶は、DSC 吸熱試験において 92 および 175 °C で吸熱反応を示し、さらに X 線回折の 2 θ において 6.2、12.5、20.8 ° に特徴的なピークを示す。

クを示した。本結晶のIR(KBr)スペクトル、DSC吸熱曲線およびX線回折図をそれぞれ図2、図5および図8に示す。

IR_{KBr}(cm⁻¹); 3311, 2217, 1635, 1614, 1594, 1418, 1399, 1322, 1269, 1163, 1125, 1116, 1073, 1020, 970, 843, 666, 659, 592, 525。

6-2

実施例2で得られた化合物(I)の粗結晶5gをアセトン50mLに溶解した。この溶液を攪拌下に25℃で保持し、同温度で水50mLを約1時間に亘り滴下した。滴下終了後、この混合物を同温度で更に1時間攪拌し、析出した結晶をろ取し、40℃で真空乾燥して、化合物(I)のB形結晶4.71gを収率94.2%で得た。

この結晶のIR(KBr)スペクトル、DSC吸熱曲線およびX線回折図は、実施例6-1で得られた化合物(I)のB形結晶のそれらと完全に一致した。

6-3

15 実施例2で得られた化合物(I)の粗結晶5gをアセトン50mLに溶解した。この溶液を攪拌下に30℃で保持し、同温度で水50mLを約1時間に亘り滴下した。滴下終了後、この混合物を同温度で更に1時間攪拌し、析出した結晶をろ取し、40℃で真空乾燥して、化合物(I)のB形結晶4.69gを収率93.8%で得た。

20 この結晶のIR(KBr)スペクトル、DSC吸熱曲線およびX線回折図は、実施例6-1で得られた化合物(I)のB形結晶のそれらと完全に一致した。

6-4

25 実施例2で得られた化合物(I)の粗結晶5gをアセトン50mLに溶解した。この溶液を攪拌下に35℃で保持し、同温度で水50mLを約1時間に亘り滴下した。滴下終了後、この混合物を同温度で更に1時間攪拌し、析出した結晶をろ取し、40℃で真空乾燥して、化合物(I)のB形結晶4.64gを収率92.8%

で得た。

この結晶のIR(KBr)スペクトル、DSC吸熱曲線およびX線回折図は、実施例6-1で得られた化合物(I)のB形結晶のそれらと完全に一致した。

6-5

- 5 実施例4で得られた化合物(I)のウェット粗結晶126kgをアセトン900Lに加え、室温で攪拌して溶解した。この溶液に、30~40℃で攪拌下に、水900Lを1時間に亘り滴下した。次いでこの混合物を同温度で1時間攪拌し、20~30℃に冷却した。析出した結晶をろ取し、50%アセトン水溶液120Lで洗浄し、真空中40℃で乾燥し、化合物(I)のB形結晶86.1kgを収率
- 10 75.0%で得た。

本結晶のIR(KBr)スペクトル、DSC吸熱曲線およびX線回折図は、実施例6で得られた化合物(I)のB形結晶のそれらと完全に一致した。

- $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta$: 2.07(t, $J=2.7\text{Hz}$, 1H)、2.64(dt, $J=2.7$ および 7.0Hz , 2H)、2.88(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H)、7.65(s, 4H)、7.77(br.s, 1H)、15.59(br.s, 1H)。
- 15

IR(ATR法)(cm^{-1}): 3311、2217、1627、1626、1589、1554、1415、1321、1263、1243、1160、1113、1072、841、658。

20 6-6

- 実施例3で得られた化合物(I)の粗結晶135.5kgを、室温で攪拌下にアセトン1084Lに溶解し、ろ過して、残渣をアセトン271Lで洗浄して、ろ液と洗液を合わせた。この溶液に、30~40℃で攪拌下に、水1355Lを約1時間に亘り滴下した。次いで混合物を同温度で1時間攪拌した後、20~30℃に冷却した。析出した結晶をろ取し、50%アセトン水溶液270Lで洗浄し、40℃で真空乾燥し、化合物(I)のB形結晶125.4kgを得た。収率92
- 25

. 5 %。

本結晶のIR(KBr)スペクトル、DSC吸熱曲線およびX線回折図は、実施例6で得られた化合物(I)のB形結晶のそれらと完全に一致した。

6-7

- 5 実施例2で得られた化合物(I)の粗結晶3gを酢酸エチル30mLに溶解した。この溶液を攪拌下に30℃で保持し、次いで、同温度でn-ヘプタン120mLを約1時間に亘り滴下した。滴下終了後、この混合物を同温度で更に1時間攪拌し、析出した結晶をろ取し、40℃で真空乾燥して、化合物(I)のB形結晶1.88gを収率62.7%で得た。

- 10 この結晶のIR(KBr)スペクトル、DSC吸熱曲線およびX線回折図は、上記の実施例6-1で得られた化合物(I)のB形結晶のそれらと完全に一致した。

6-8

- 15 実施例2で得られた化合物(I)の粗結晶5gをメタノール500mLに溶解した。この溶液を攪拌下に30℃で保持し、次いで、同温度で水500mLを約1時間に亘り滴下した。滴下終了後、この混合物を同温度で更に1時間攪拌し、析出した結晶をろ取し、40℃で真空乾燥して、化合物(I)のB形結晶4.23gを収率84.6%で得た。

この結晶のIR(KBr)スペクトル、DSC吸熱曲線およびX線回折図は、上記の実施例6-1で得られた化合物(I)のB形結晶のそれらと完全に一致した。

20 実施例7

化合物(I)のC形結晶の製造

7-1

- 25 実施例2で得られた粗結晶10gを、室温で攪拌下にアセトン100mLに溶解した。この溶液に、14~15℃で攪拌下に水100mLを滴下した後、同温度(15℃)でさらに2時間攪拌を継続した。析出した結晶を同温度でろ取し、アセトン-水の混液20mLで洗浄し、減圧乾燥して、化合物(I)のC形結晶9.3

5 gを得た。収率 93.5%。

このC形結晶は、DSC吸熱試験において88および174.5℃で吸熱反応を示し、さらにX線回折の2θにおいて6.2、12.4、20.2°に特徴的なピークを示した。本結晶のIR(KBr)スペクトル、X線回折図およびDSC吸熱曲線をそれぞれ図3、図6におよび図9に示す。

IR_{KBr}(cm⁻¹); 3309, 2221, 1590, 1554, 1417, 1388, 1328, 1162, 1118, 1072, 1018, 847, 664, 647。

7-2

10 実施例2で得られた化合物(I)の粗結晶5gをアセトン60mLに溶解した。この溶液を攪拌下に5℃で保持し、同温度で水60mLを約1時間に亘り滴下した。滴下終了後、この混合物を同温度で更に1時間攪拌し、析出した結晶をろ取り、40℃で真空乾燥して、化合物(I)のC形結晶4.86gを収率97.2%で得た。

15 この結晶のIR(KBr)スペクトル、DSC吸熱曲線およびX線回折図は、実施例7-1で得られた化合物(I)のC形結晶のそれらと完全に一致した。

7-3

20 実施例2で得られた化合物(I)の粗結晶5gをアセトン50mLに溶解した。この溶液を攪拌下に10℃で保持し、同温度で水50mLを約1時間に亘り滴下した。滴下終了後、この混合物を同温度で更に1時間攪拌し、析出した結晶をろ取り、40℃で真空乾燥して、化合物(I)のC形結晶4.84gを収率96.8%で得た。

この結晶のIR(KBr)スペクトル、DSC吸熱曲線およびX線回折図は、実施例7-1で得られた化合物(I)のC形結晶のそれらと完全に一致した。

25 7-4

実施例2で得られた化合物(I)の粗結晶3gを酢酸エチル50mLに溶解した

。この溶液を攪拌下に 5℃で保持し、同温度で n-ヘプタン 200 mL を約 1 時間に亘り滴下した。滴下終了後、この混合物を同温度で更に 1 時間攪拌し、析出した結晶をろ取し、40℃で真空乾燥して、化合物(I)の C 形結晶 2.10 g を収率 70.0% で得た。

- 5 この結晶の IR(KBr)スペクトル、DSC 吸熱曲線および X 線回折図は、実施例 7-1 で得られた化合物(I)の C 形結晶のそれらと完全に一致した。

7-5

- 実施例 2 で得られた化合物(I)の粗結晶 4 g をメタノール 1000 mL に溶解した。この溶液を攪拌下に 5℃で保持し、同温度で水 1000 mL を約 1 時間に亘り滴下した。滴下終了後、この混合物を同温度で更に 1 時間攪拌し、析出した結晶をろ取し、40℃で真空乾燥して、化合物(I)の C 形結晶 3.23 g を収率 80.8% で得た。
- 10

この結晶の IR(KBr)スペクトル、DSC 吸熱曲線および X 線回折図は、実施例 7-1 で得られた化合物(I)の C 形結晶のそれらと完全に一致した。

15 実施例 8

化合物(I)の B 形結晶から A 形結晶の製造

8-1

- 実施例 6 で得られた化合物(I)の B 形結晶 50 g を n-ヘプタン 600 mL に懸濁し、88℃に加熱し、同温度で約 5 時間攪拌を継続した。次いで、攪拌下に 45℃まで冷却し、同温度で、約 3 時間攪拌を維持した。同温度で析出した結晶をろ取し、n-ヘプタン 50 mL で洗浄し、40℃で真空乾燥して、化合物(I)の A 形結晶 48.7 g を収率 97.4% で得た。
- 20

本結晶の IR(KBr)スペクトル、DSC 吸熱曲線および X 線回折図は、実施例 5 で得られた化合物(I)の A 形結晶のそれらと完全に一致した。

25 8-2

実施例 6 で得られた化合物(I)の B 形結晶 20 g を 50% アセトン水溶液 40

0 mLに懸濁した。この懸濁液を攪拌下に65℃に加熱し、同温度で5時間攪拌を継続した。この懸濁液を同温度でろ過し、結晶をろ取し、40℃で真空乾燥して、化合物(I)のA形結晶15.96 gを収率79.8%で得た。

本結晶のIR(KBr)スペクトル、DSC吸熱曲線およびX線回折図は、実施例5で得られた化合物(I)のA形結晶のそれらと完全に一致した。

8-3

実施例6で得られた化合物(I)のB形結晶30 gをシクロヘキサン600 mLに懸濁した。この懸濁液を攪拌下に72℃に加熱し、同温度で5時間攪拌を継続した。この懸濁液を同温度でろ過し、結晶をろ取し、シクロヘキサン150 mLで洗浄し、40℃で真空乾燥して、化合物(I)のA形結晶27.52 gを収率91.7%で得た。

本結晶のIR(KBr)スペクトル、DSC吸熱曲線およびX線回折図は、実施例5で得られた化合物(I)のA形結晶のそれらと完全に一致した。

8-4

実施例6で得られた化合物(I)のB形結晶3 gを酢酸エチル20 mLとn-ヘプタン200 mLとの混液に懸濁し、60℃に加熱し、同温度で約5時間攪拌を継続した。次いで、同温度で析出した結晶をろ取し、40℃で真空乾燥して、化合物(I)のA形結晶1.18 gを収率39.3%で得た。

本結晶のIR(KBr)スペクトル、DSC吸熱曲線およびX線回折図は、実施例5で得られた化合物(I)のA形結晶のそれらと完全に一致した。

実施例9

化合物(I)のC形結晶からA形結晶の製造

9-1

実施例7で得られた化合物(I)のC形結晶10 gを50%アセトン水溶液200 mLに懸濁した。この懸濁液を攪拌下に65℃に加熱し、同温度で5時間攪拌を継続した。この懸濁液を同温度でろ過し、結晶をろ取し、40℃で真空乾燥し

て、化合物(I)のA形結晶7.98 gを収率79.8%で得た。

本結晶のIR(KBr)スペクトル、DSC吸熱曲線およびX線回折図は、実施例5で得られた化合物(I)のA形結晶のそれらと完全に一致した。

9-2

- 5 実施例7で得られた化合物(I)のC形結晶5 gを50%メタノール水溶液100 mLに懸濁した。この懸濁液を攪拌下に60℃に加熱し、同温度で15時間攪拌を継続した。この懸濁液を同温度でろ過し、結晶をろ取し、40℃で真空乾燥して、化合物(I)のA形結晶3.91 gを収率78.2%で得た。

- 10 本結晶のIR(KBr)スペクトル、DSC吸熱曲線およびX線回折図は、実施例5で得られた化合物(I)のA形結晶のそれらと完全に一致した。

実施例10

化合物(I)のA形結晶からB形結晶の製造

10-1

- 15 実施例5で得られた化合物(I)のA形結晶10 gを50%アセトン水溶液100 mLに懸濁した。この懸濁液を攪拌下に31℃で保持し、同温度で15時間攪拌を継続した。この懸濁液を同温度でろ過し、結晶をろ取し、40℃で真空乾燥して、化合物(I)のB形結晶9.38 gを収率93.8%で得た。

本結晶のIR(KBr)スペクトル、DSC吸熱曲線およびX線回折図は、実施例6で得られた化合物(I)のB形結晶のそれらと完全に一致した。

20 10-2

実施例5で得られた化合物(I)のA形結晶3 gをイソプロピルアルコール100 mLに懸濁した。この懸濁液を攪拌下に31℃で保持し、同温度で15時間攪拌を継続した。この懸濁液を同温度でろ過し、結晶をろ取し、40℃で真空乾燥して、化合物(I)のB形結晶2.78 gを収率92.7%で得た。

- 25 本結晶のIR(KBr)スペクトル、DSC吸熱曲線およびX線回折図は、実施例6で得られた化合物(I)のB形結晶のそれらと完全に一致した。

10-3

実施例5で得られた化合物(I)のA形結晶3gを酢酸エチル30mLとn-ヘプタン120mLとの混液に懸濁した。この懸濁液を攪拌下に30℃で保持し、同温度で15時間攪拌を継続した。この懸濁液を同温度でろ過し、結晶をろ取り、40℃で真空乾燥して、化合物(I)のB形結晶1.80gを収率60.0%で得た。

本結晶のIR(KBr)スペクトル、DSC吸熱曲線およびX線回折図は、実施例6で得られた化合物(I)のB形結晶のそれらと完全に一致した。

実施例11

10 化合物(I)のC形結晶からB形結晶の製造

11-1

実施例7で得られた化合物(I)のC形結晶5gを50%アセトン水溶液100mLに懸濁した。この懸濁液を攪拌下に65℃に加熱し、同温度で5時間攪拌を継続した後、30℃に冷却し、同温度で約15時間攪拌した。この懸濁液をろ過し、結晶をろ取り、40℃で真空乾燥して、化合物(I)のB形結晶4.69gを収率93.8%で得た。

本結晶のIR(KBr)スペクトル、DSC吸熱曲線およびX線回折図は、実施例6で得られた化合物(I)のB形結晶のそれらと完全に一致した。

11-2

20 実施例7で得られた化合物(I)のC形結晶3gを酢酸エチル20mLとn-ヘプタン200mLとの混液に懸濁した。この懸濁液を攪拌下に60℃に加熱し、同温度で約5時間攪拌を継続した後、30℃に冷却し、同温度で約5時間攪拌を継続した。この懸濁液をろ過し、結晶をろ取り、40℃で真空乾燥して、化合物(I)のB形結晶2.18gを収率72.6%で得た。

25 本結晶のIR(KBr)スペクトル、DSC吸熱曲線およびX線回折図は、実施例6で得られた化合物(I)のB形結晶のそれらと完全に一致した。

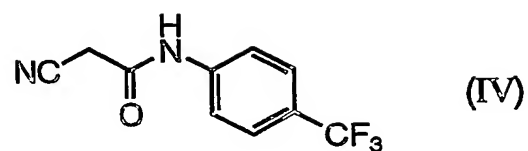
産業上の利用可能性

本発明は、化合物(Ⅰ)の製造法において、活性化試薬として用いられるクロロ炭酸エステル類が、反応後にアルコール類と二酸化炭素に分解されるため、いわゆる産業廃棄物は殆ど発生しないという特長を有している。さらに、本発明による化合物(Ⅰ)の製造法は、過酷な反応条件を必要としないため、汎用設備を用いることができ、従来の化合物(Ⅰ)の製造法に比べて、工業的規模での化合物(Ⅰ)の生産に、より適している。

さらに、本発明によれば、例えば化合物(Ⅰ)を再結晶する際に、再結晶の温度および/または結晶析出時間の制御により化合物(Ⅰ)のA形結晶、B形結晶およびC形結晶を選択的に効率良く製造できる。

請 求 の 範 囲

1. 式:

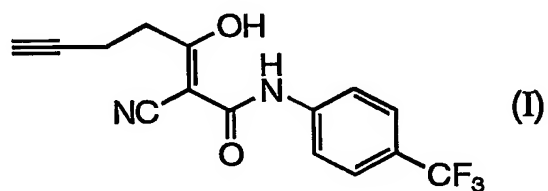


5 で表される化合物(IV)を、式:



で表される化合物(V)の混合酸無水物と反応させて、式:

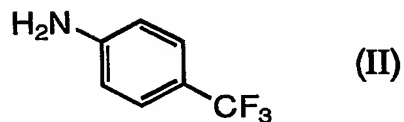
10



で表される化合物(I)を得ることを特徴とする化合物(I)の製造方法。

2. 式:

15

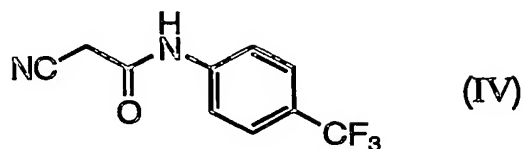


で表される化合物(II)を、式:

20



で表わされるカルボン酸(I I I)またはそのカルボキシ基における反応性誘導体と反応させて、式：

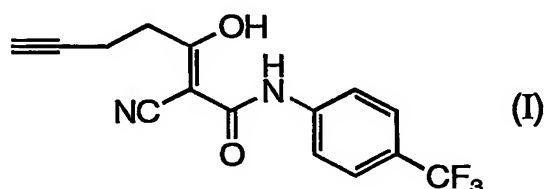


5

で表される化合物(I V)を得、この化合物を式：



10 で表される化合物(V)の混合酸無水物と反応させて、式：



で表される化合物(I)を得ることを特徴とする化合物(I)の製造方法。

3. 化合物(V)の混合酸無水物が、クロロ炭酸(低級)アルキルとの混合酸無水物である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

4. 請求項 1 または 2 に記載の化合物(I)を溶媒に溶解し、この溶液を攪拌下に約 55℃～約 95℃で保持し、必要に応じ貧溶媒を添加したのち、析出する結晶を得ることを特徴とする化合物(I)の A 形結晶の製造方法。

5. 請求項 1 または 2 に記載の化合物(I)を溶媒に溶解し、この溶液を攪拌下に約 20℃～約 45℃で保持し、必要に応じ貧溶媒を添加したのち、析出する結晶を得ることを特徴とする、化合物(I)の B 形結晶の製造方法。

6. 請求項 1 または 2 に記載の化合物(I)を溶媒に溶解し、この溶液を攪拌下

に約 0℃～約 15℃で保持し、必要に応じ貧溶媒を添加したのち、析出する結晶を得ることを特徴とする、化合物(I)のC形結晶の製造方法。

7. 貧溶媒が、n-ペンタン、シクロペンタン、n-ヘキサン、シクロヘキサン、n-ヘプタンもしくはシクロヘプタンなどの脂肪族炭化水素類、ベンゼン、トルエンもしくはキシレンなどの芳香族炭化水素類、ジイソプロピルエーテルなどのエーテル類または水から選択される請求項4～6のいずれかに記載の方法。

8. 溶液を約 30℃～約 40℃で保持することを特徴とする請求項5に記載の方法。

9. 溶媒がアセトンであり、貧溶媒として水を添加する請求項4～6および8のいずれかに記載の方法。

10. 溶媒がメタノールであり、貧溶媒として水を添加する請求項4～6および8のいずれかに記載の方法。

11. 溶媒が酢酸エチルであり、貧溶媒としてn-ヘプタンを添加する請求項4～6および8のいずれかに記載の方法。

12. 溶媒がイソプロピルアルコールであり、貧溶媒を添加しない請求項5に記載の方法。

13. 請求項5または6に記載の化合物(I)のB形結晶もしくはC形結晶またはそれらの混合物を溶媒に懸濁し、この懸濁液を約 55℃～約 95℃で攪拌することを特徴とする、化合物(I)のB形結晶もしくはC形結晶またはそれらの混合物からA形結晶への変換方法。

14. 請求項4に記載の化合物(I)のA形結晶を溶媒に懸濁し、この懸濁液を約 20℃～約 45℃で攪拌することを特徴とする化合物(I)のA形結晶からB形結晶への変換方法。

15. 溶媒が水性アセトン、水性メタノール、イソプロピルアルコール、シクロヘキサン、n-ヘプタンまたは酢酸エチルとn-ヘプタンとの混液である請求項13または14に記載の方法。

16. 攪拌時間が約5時間～約72時間である請求項15に記載の方法。

図 1

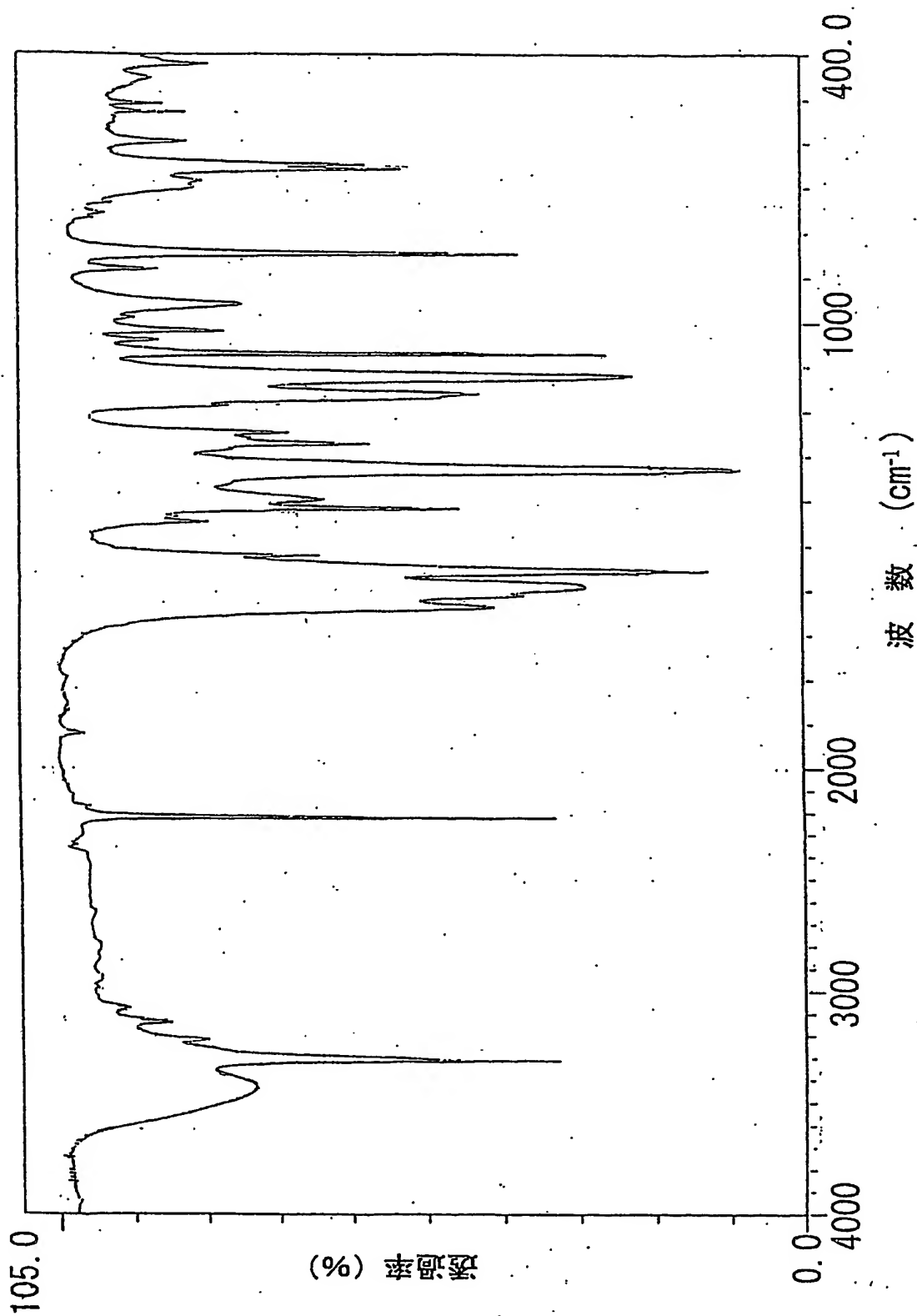


図 2

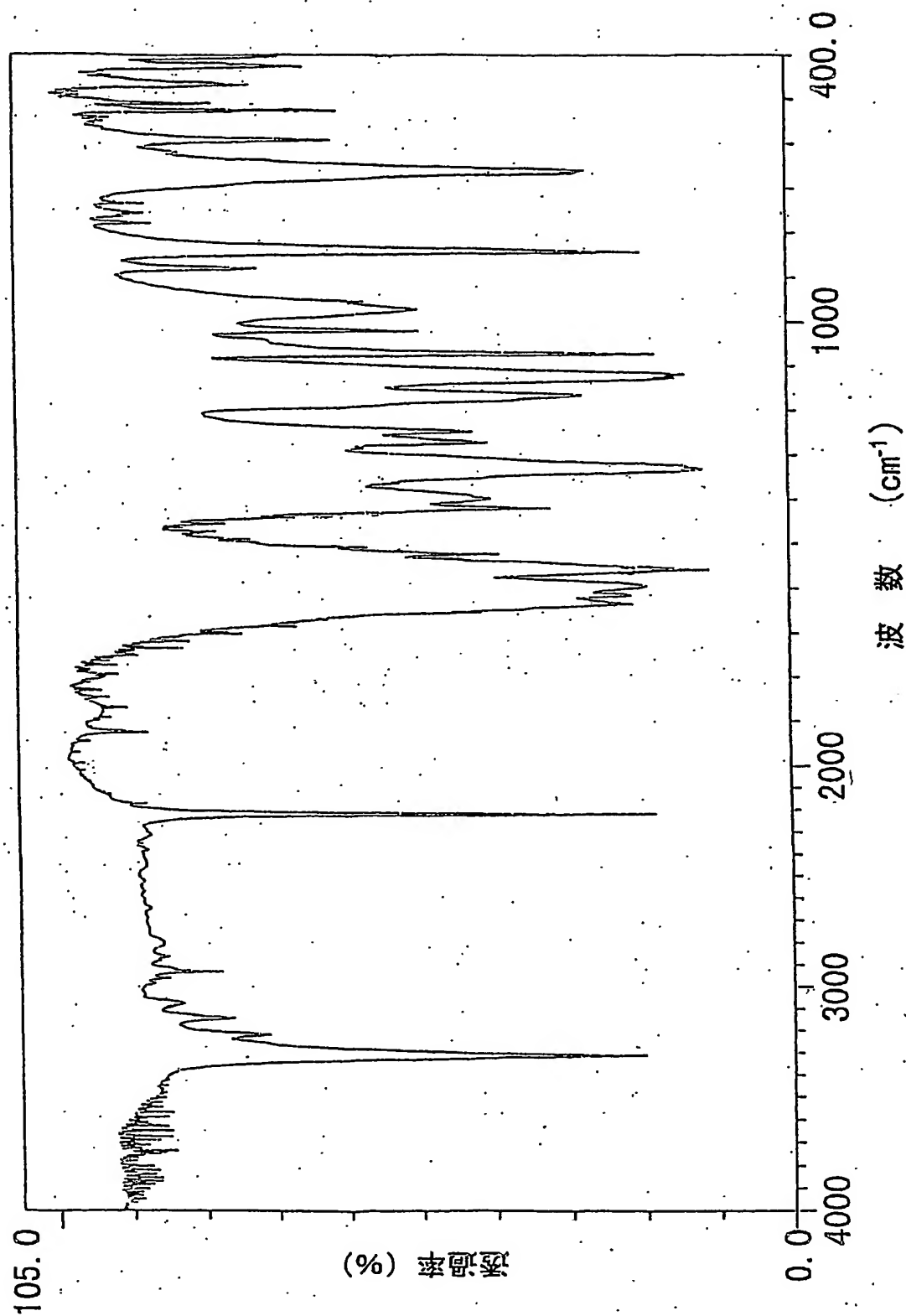


図 3

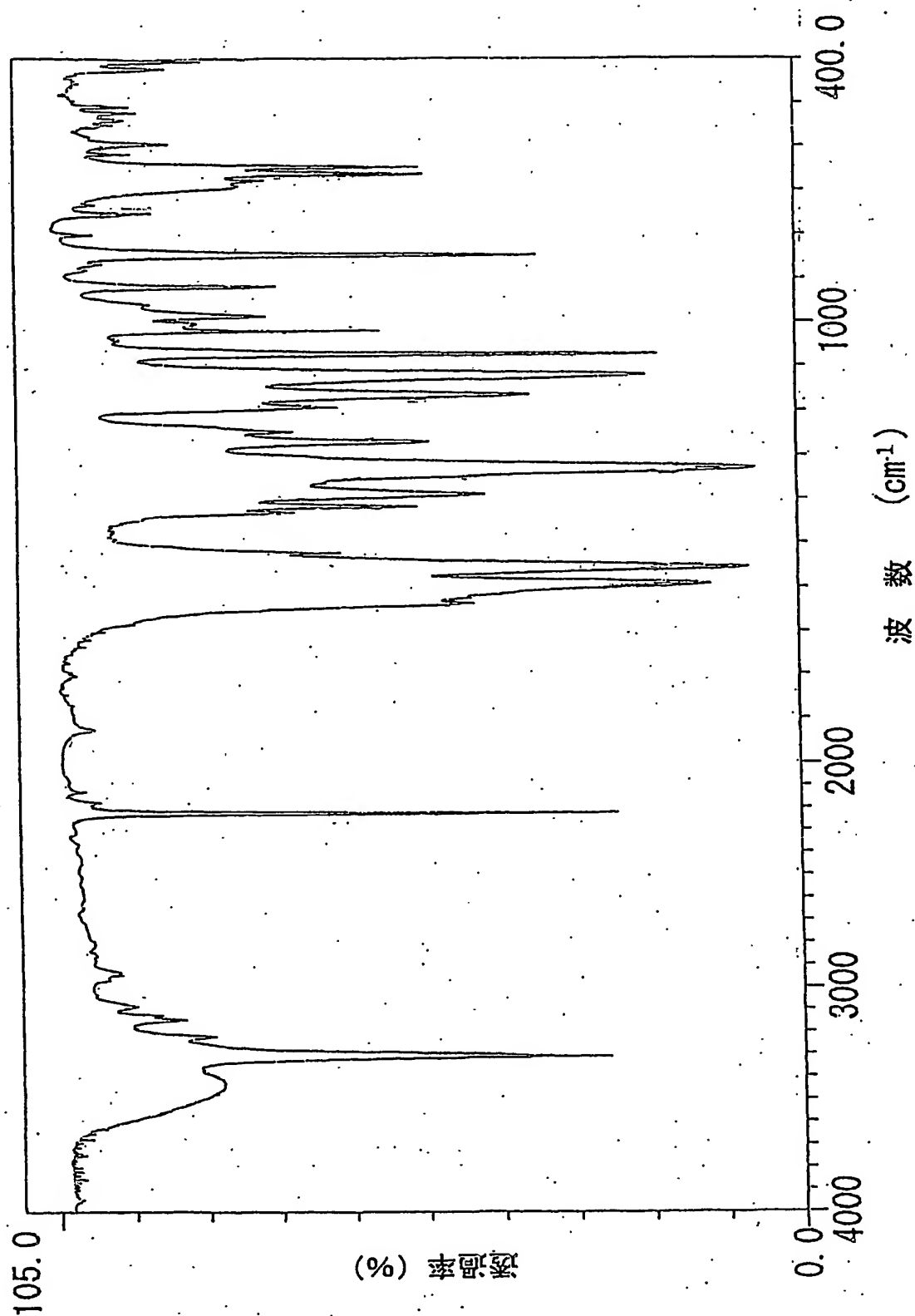


図 4

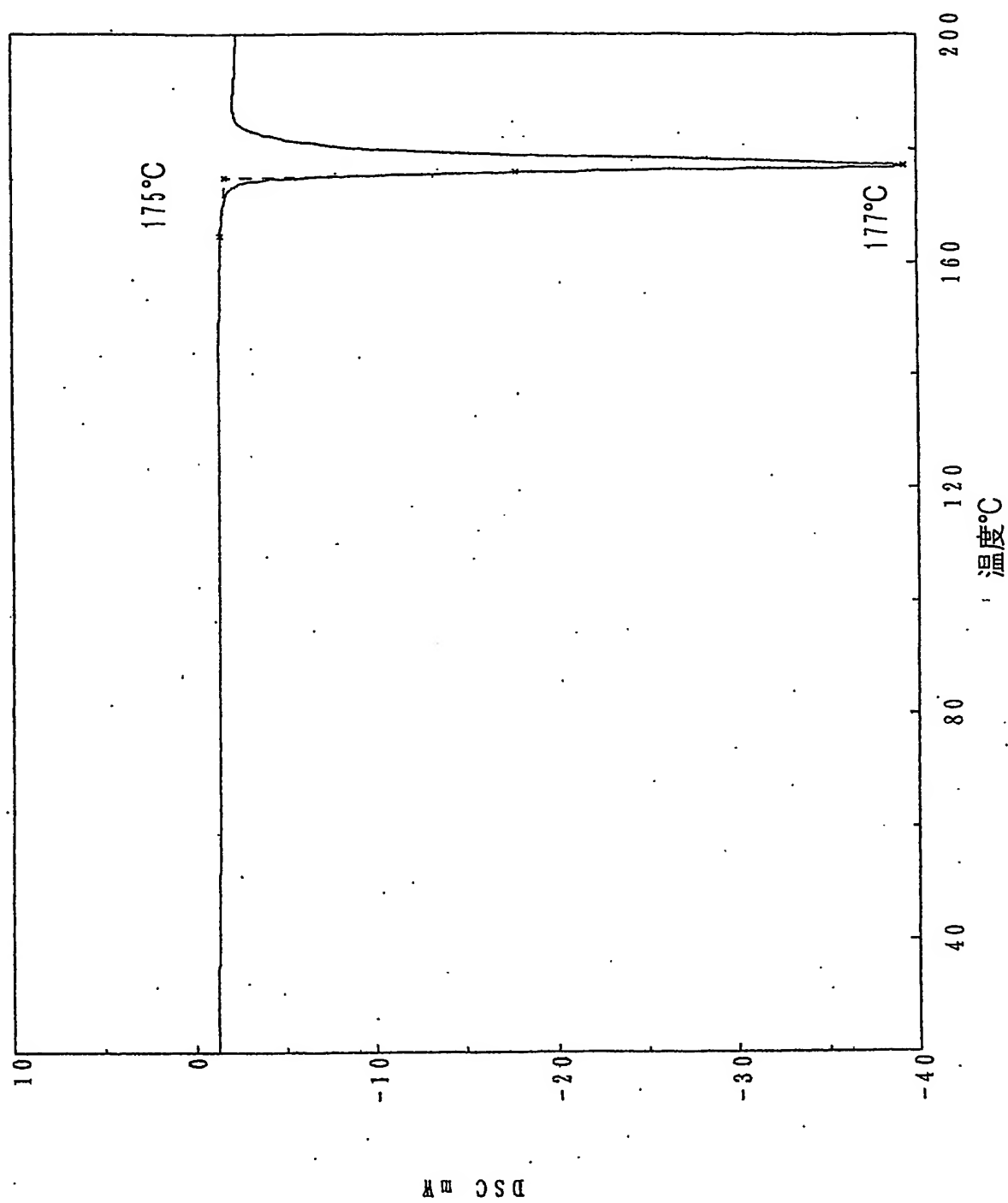


図 5

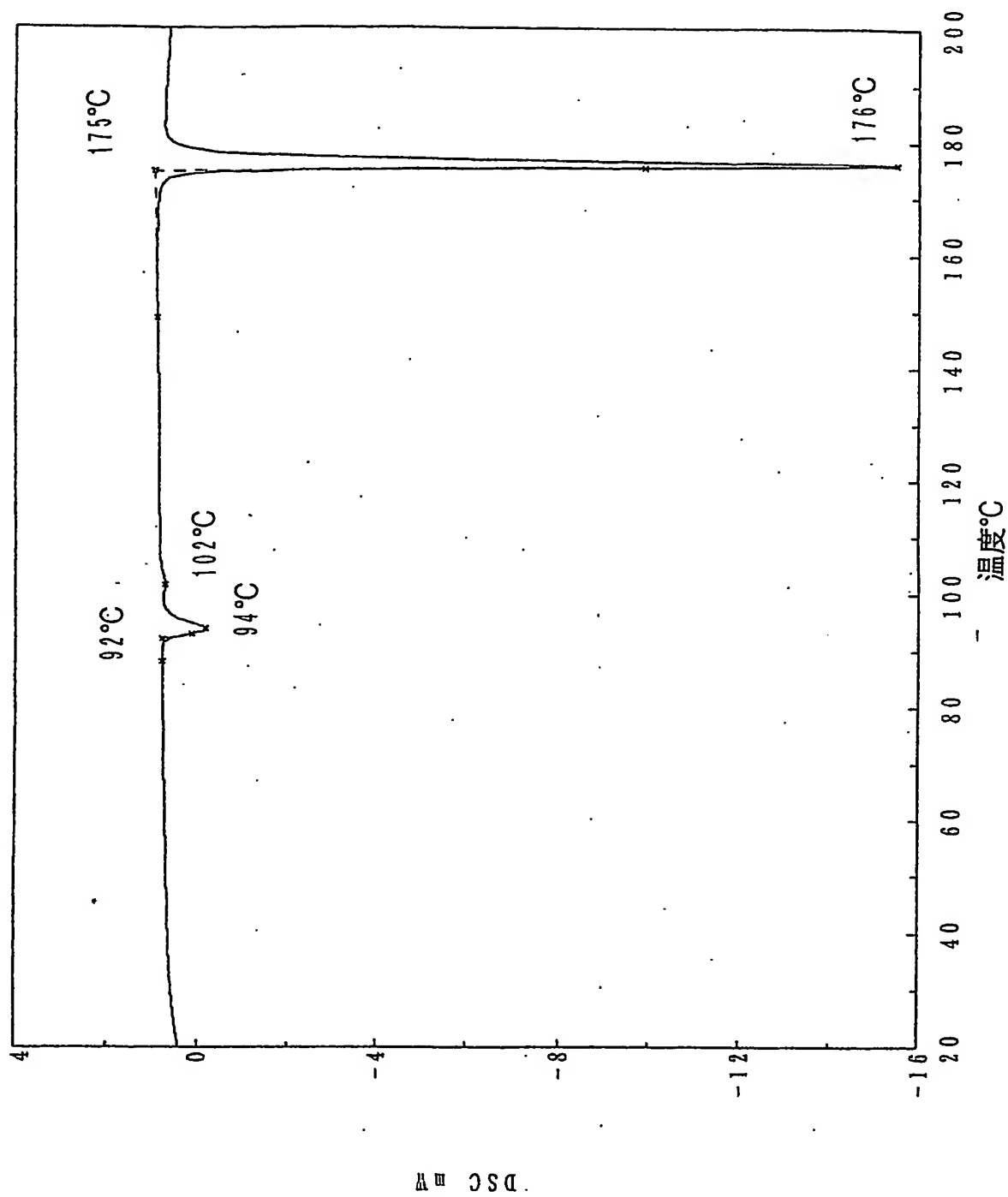


図 6

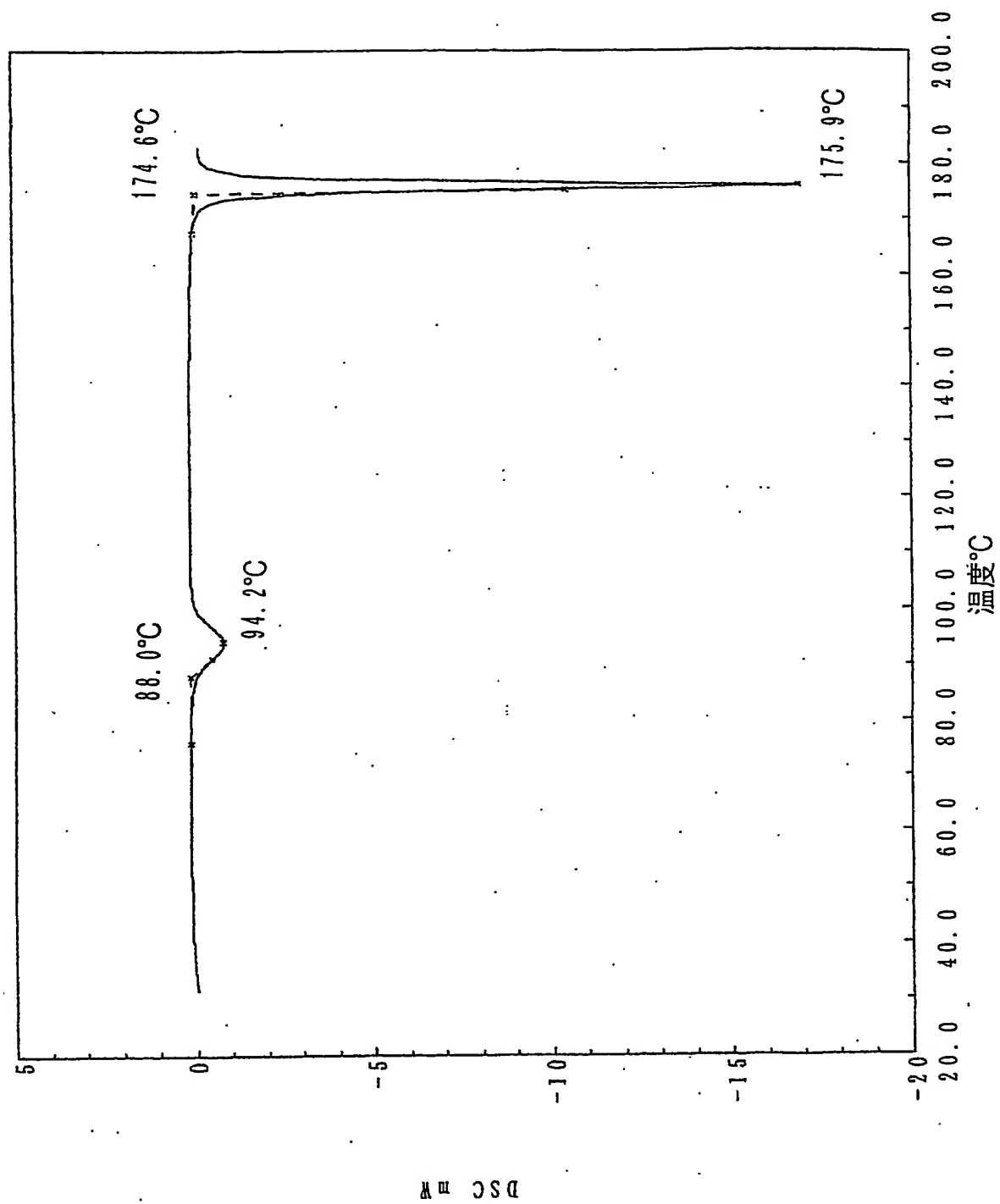


図 7

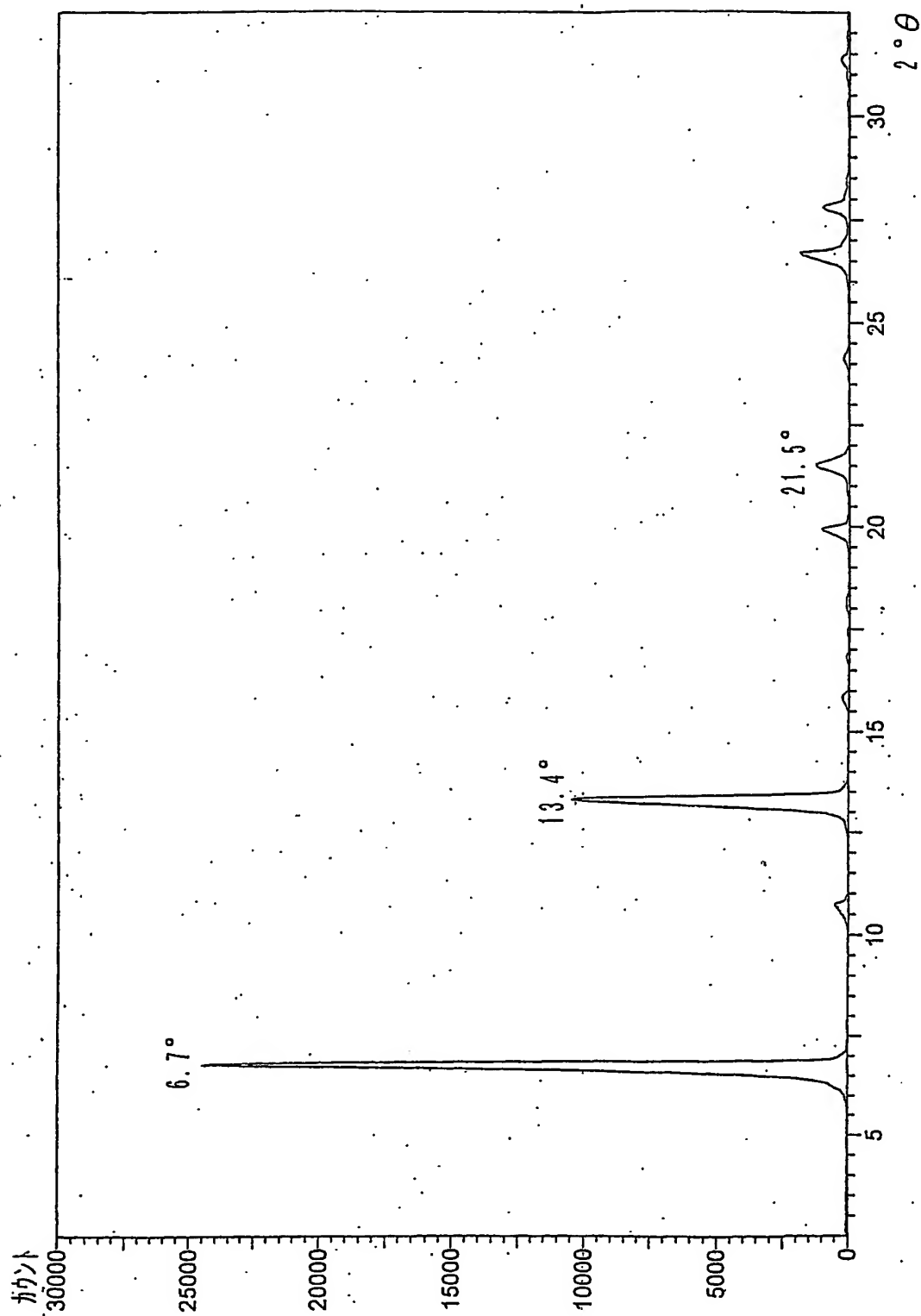


図 8

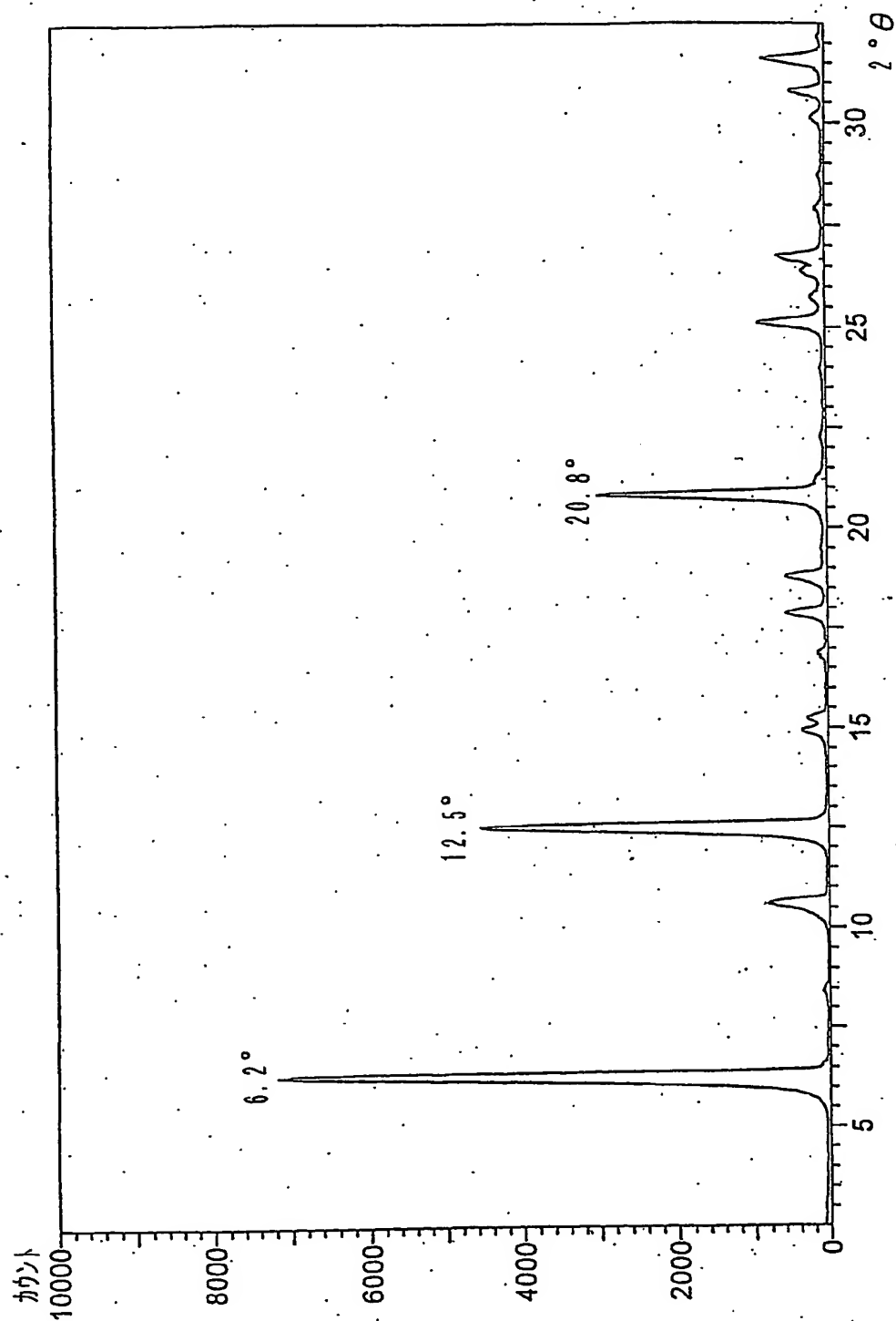
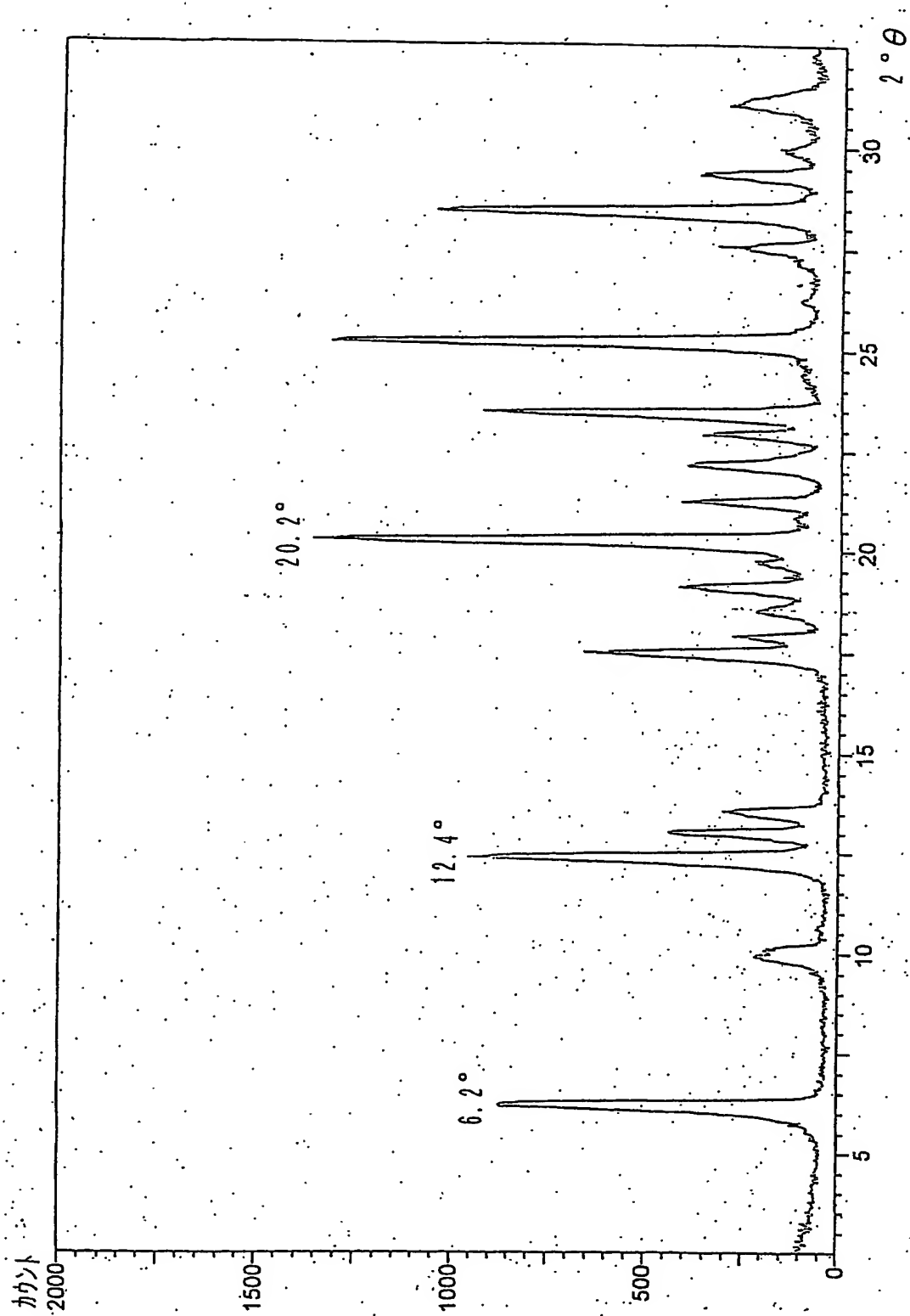


図 9



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/003904

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C255/23, C07C253/30, C07C253/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C255/23, C07C253/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS, ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 10-101636 A (Hoechst AG.), 21 April, 1998 (21.04.98), Claims; examples & EP 829470 A1 & DE 19636974 A1 & US 6121316 A	1-3
A	JP 5-310672 A (Roussel Uclaf), 22 November, 1993 (22.11.93), Claims; examples & EP 551230 A1 & US 5308865 A	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
18 June, 2004 (18.06.04)Date of mailing of the international search report
06 July, 2004 (06.07.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/003904

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-3

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/003904

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

Claims 1-3 relate to a process for producing compound (I), while claims 4-16 relate to a process for producing polymorphs from compound (I).

Although the matter common to claims 1-16 is compound (I), as a result of search, compound (I) is not novel as disclosed in JP 5-310672 A (Roussel Uclaf), 1993. 11. 22, and is therefore not considered to be a special technical feature as provided for in PCT Rule 13.2.

Further, there is no other common matter considered to be a special technical feature.

Thus, there is no special technical feature common to all of the claims, so that claims 1-16 are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C255/23, C07C253/30, C07C253/34

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C255/23, C07C253/30

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 10-101636 A(ヘキスト・アクチエンゲゼルシャフト)1998. 04. 21, 特許請求の範囲, 実施例 & EP 829470 A1 & DE 19636974 A1 & US 6121316 A	1-3
A	JP 5-310672 A(ルセルーユクラフ)1993. 11. 22, 特許請求の範囲, 実施例 & EP 551230 A1 & US 5308865 A	1-3

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18. 06. 2004

国際調査報告の発送日

06. 7. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

井上 千弥子

4H

9356

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

特別ページ参照。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲 1 - 3

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

(第III欄のつづき)

請求の範囲1-3は、式(I)の化合物を製造する方法の発明であり、請求の範囲4-16は、式(I)の化合物から結晶多形を製造する方法の発明である。

上記請求の範囲1-16に共通の事項は、式(I)の化合物であるが、調査の結果、式(I)の化合物は、文献JP 5-310672 A (ルセルーユクラフ), 1993. 1 1. 22 に記載されているように新規なものではなく、PCT規則13. 2における特別な技術的特徴であると認めることができない。

また、式(I)の化合物以外に、上記特別な技術的特徴となりうる他の共通の事項が存在するとも認められない。

したがって、請求の範囲全てに共通する特別な技術的特徴は認められないから、請求の範囲1-16が、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明であると認めることができない。